

A2

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

**N° 82 08858**

Se référant : au brevet d'invention n° 78 17388 du 9 juin 1978.

(54) Para-[(cyano-5 n-pentyl-1) phényl]-3 méthoxyméthyl-5 oxazolidinone-2, son procédé de préparation et ses applications en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 7). C 07 D 263/24; A 61 K 31/42.

(22) Date de dépôt..... 19 mai 1982.

(53) (32) (31) Priorité revendiquée : *Italia, 20 mai 1981, n° 21 838 A/81.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 48 du 3-12-1982.

(71) Déposant : DELALANDE SA, société anonyme, résidant en France.

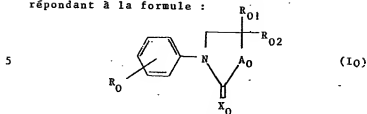
(72) Invention de : Jean-François Ancher, Guy Bourgery, Philippe Dostert, Colette Douzon, Patrick Guerret, Alain Lacour et Michel Langlois.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont,  
42, av. du Président-Wilson, 75116 Paris.

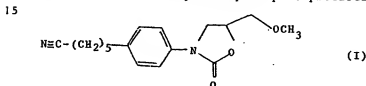
Certificat(s) d'addition antérieur(s) : 1°, n° 78 24024; 2°, n° 80 12423.

Le brevet principal n° 78 17388 a pour objet des dérivés répondant à la formule :

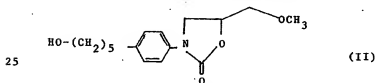


dans laquelle le couple (A<sub>0</sub>, X<sub>0</sub>) prend notamment la valeur (oxygène, oxygène), ces dérivés présentant des activités intéressantes dans le domaine psychotrope comme anti-dépresseurs potentiels.

Le présent troisième certificat d'addition concerne, quant à lui, un composé possédant exactement la même structure de base et les mêmes activités thérapeutiques que celles des dérivés de formule (I<sub>0</sub>). Ce composé répond plus précisément à la formule :

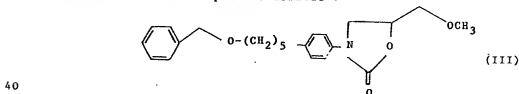


Il est obtenu par une synthèse en deux étapes qui consiste à traiter le composé de formule :

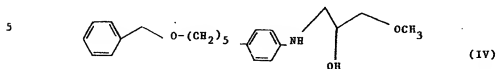


par le chlorure de mésyle, de préférence dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène, notamment à froid et en présence d'une base telle que la triéthylamine, puis à faire réagir sur le composé obtenu, le cyanure d'un métal alcalin tel que le potassium ou le sodium, de préférence dans un solvant organique tel que le DMSO.

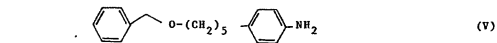
Le composé de formule (II) est obtenu par débenzylation catalytique en milieu éthanolique et en présence de palladium sur charbon à 5 % du composé de formule :



ce dernier étant obtenu par cyclisation par une solution à 10 % de phosgène dans le dichloroéthane en présence de carbonate de potassium ou de triéthylamine, du composé de formule :

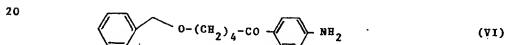


lui-même obtenu par condensation du méthoxy-3 époxy-1,2 propane, en milieu alcoolique, avec l'aniline de formule :

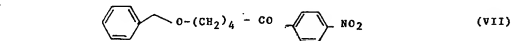


15

L'aniline de formule (V) est, pour sa part, obtenue par réduction par le triéthylsilane ( $\text{HSiEt}_3$ ) en présence d'acide trifluoroacétique de la cétaniline de formule :

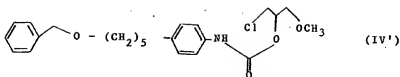


25 Cette dernière est obtenue par réduction par le fer en présence de chlorure d'ammonium à 10 % dans un mélange d'eau et d'éthanol, du dérivé nitré de formule :



obtenu par condensation du benzyloxy-4 n-butanal en présence de potasse, en milieu méthanolique ou THF, avec l' $\alpha$ -phénylamino p-nitrobenzylester de l'acide diphenil phosphoreux.

35 Il est à noter qu'il est également possible d'obtenir le composé de formule (III) par cyclisation par la potasse éthanolique ou le méthylate de sodium en milieu méthanolique, du composé de formule :



5

On donnera ci-après, à titre d'exemple, un mode de préparation du composé de formule (I) selon l'invention.

1ère étape : benzyloxy-5 para-nitrophényl-1 pentanone-1 (VII)

A une solution de 105 g d' $\alpha$ -phénylamino paranitrobenzylester de l'acide diphénylphosphoreux dans 1200 ml de THF, refroidie à  $-40^{\circ}\text{C}$ , on ajoute une solution de 12,8 g de potasse dans 128 ml de méthanol, puis une solution de 40,6 g de benzyloxy-4 n-butanal dans 500 ml de THF en 30 minutes, et on laisse 2 heures à  $40^{\circ}\text{C}$ , puis 12 heures à température ambiante. Puis on évapore les solvants, reprend le résidu dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant et triture dans de l'acide chlorhydrique concentré. On dilue à l'eau, extrait à l'éther, évapore le solvant et cristallise le résidu dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi 23 g du composé attendu.

20

- . Rendement : 38 %
- . Point de fusion :  $75^{\circ}\text{C}$
- . Formule brute :  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$
- . Poids moléculaire : 313,34

2ème étape : benzyloxy-5 para-aminophényl-1 pentanone-1 (VI)

On laisse agiter une heure à température ambiante un mélange de 23 g de composé de formule (VII) obtenu à l'étape précédente et de 23 g de fer en poudre dans 200 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10 % et 20 ml d'éthanol. Puis on extrait au chlorure de méthylène, filtre, lave le filtrat à l'eau, le sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et cristallise le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther isopropylique. On obtient ainsi 18,6 g du composé attendu.


35

- . Point de fusion :  $72^{\circ}\text{C}$       Poids moléculaire : 283,36
- . Formule brute :  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

3ème étape : benzyloxy-5 para-aminophényl-1 pentane (V)




A un mélange de 16 g du composé de formule (VI) obtenu à l'étape précédente et de 21 g de triéthylsilane, on ajoute

30,1 ml d'acide trifluoroacétique et on laisse agiter 20 heures à température ambiante. Puis on dilue à l'eau, basifie à l'aide de soude concentrée, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur une colonne de silice [éluant : mélange chlorure de méthylène (99) - méthanol (1)]. On obtient ainsi 14 g du composé attendu qui se présente sous la forme d'une huile. (Rendement : 92 %)

10 . Spectre de RMN, (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm = 7,3, s, et 6,8, m (9 protons aromatiques) ; 4,5, s ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>O) ; 3,4, m (O-CH<sub>2</sub>- et NH<sub>2</sub>) ; 2,5, m, et 1,5, m (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

4<sup>ème</sup> étape : para-(benzyloxy-5 n-pentyl) phénylamino-1 méthoxy-3 propanol-2 (IV)

15 A une solution portée aux reflux de 13,9 g du composé de formule (V) obtenu à l'étape précédente dans 80 ml d'éthanol, on ajoute en 4 heures une solution de 4,61 g de méthoxy-3-époxy-1,2 propane dans 80 ml d'éthanol. On laisse encore 5 heures au reflux, puis évapore le solvant et chromatographie le résidu sur une colonne de silice [éluant : chlorure de méthylène (98,9 %) - méthanol (1 %) - ammoniac (0,1 %)]. On isole ainsi 11 g du composé attendu qui se présente sous la forme d'une huile.

25 . Rendement : 61 %  
 . Spectre de RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm = 7,3, s, et 6,7, m (9 protons aromatiques) ; 4,5, s ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>O) ; 4, m () ; 3,6 à 2,8, m (11 protons : NH, OCH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, et CH<sub>2</sub>--CH<sub>2</sub>) ; 2,4, m (-CH<sub>2</sub>--N) ; 1,5, m (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-). OH.

30 5<sup>ème</sup> étape : para-(benzyloxy-5 n-pentyl) phényl-3 méthoxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (III)

A une solution de 10,3 g du composé de formule (IV) obtenu à l'étape précédente et de 8,3 g de carbonate de potassium dans 150 ml de dichloréthane, on ajoute lentement, en maintenant la température à 20° C, 36 ml d'une solution à 10 % de phosgène dans le dichloréthane, et on laisse agiter 15 minutes, puis on porte à 50° C pendant 5 heures. Puis on lave avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur une

colonne de silice [éluant : acétate d'éthyle (40 %) - hexane (60 %)]. On obtient ainsi 10,3 g du composé attendu qui se présente sous la forme d'une huile.

Rendement : 89 %

Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm = 7,3, m (9 H aromatiques) ; 4,6, m (1H N-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-) ; 4,5, s ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>O) ; 4,2 à

3,3, m (9 H : O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>) ; 2,5, m

(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-N<) ; 1,5, m (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

6ème étape : para-(hydroxy-5 n pentyl-1) phényl-3 méthoxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (II)

On hydrogèneolyse à pression normale et température ambiante pendant 2 heures, en autoclave, une suspension de 10 g de composé de formule (III) obtenu à l'étape précédente et de 2 g de palladium sur charbon à 5 % dans 300 ml d'éthanol à 96°. Puis on filtre, évapore le filtrat, et obtient une huile qui cristallise.

Point de fusion :  $\langle 50^\circ \text{C}$

Formule brute :  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Poids moléculaire : 277,35

Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm = 7,3, m (4 H aromatiques)

4,7, m (N-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)

4,2 à 3,3, m (O-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>)

2,5, m (HO et -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

1,5, m (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

7ème étape : Para- [(cyano-5 n pentyl-1) phényl] -3 méthoxyméthyl-5 oxazolidinone-2 (I)

Numéro de code : 289


A une solution refroidie à 0° C de 5,7 g de composé de formule (II) obtenu à l'étape précédente et de 7 ml de triéthylamine dans 180 ml de chlorure de méthylène, on ajoute lentement 3,2 g de chlorure de mésyle. Puis on laisse agiter 1 heure à température ambiante, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le résidu (7,9 g) que l'on dissout dans 60 ml


de D.M.S.O. et que l'on ajoute à une solution de 1,4 g de cyanure de potassium dans 70 ml de D.M.S.O. On porte le mélange 7 heures à 50-60° C, puis on dilue par l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, 5 filtre, évapore le filtrat et chromatographie le résidu sur une colonne de silice [éluants : hexane-acétate d'éthyle (60-40) et (50-50)]. On obtient ainsi 5,6 g du composé attendu (huile).

. Rendement : 96 %

. Spectre de RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm =


7,3, m : 4 H aromatiques

4,7, m : 1 H : 

3,8, d : 

3,5, d ( $J = 3 \text{ Hz}$ ) :  $-\text{CH}_2\text{O}-$

3,4, s :  $\text{O}-\text{CH}_3$

2,4, m :  $\text{CN}-\text{CH}_2-$  et  $-\text{CH}_2-$  

1,5, m :  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$

. Formule brute :  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

. Poids moléculaire : 302,36

. Analyse élémentaire :

	C	H	N
Calculé (%)	67,53	7,33	9,27
Trouvé (%)	67,23	7,51	9,18

Le composé de formule (I) a été étudié chez l'animal de laboratoire et a montré des activités dans le domaine psychotrope comme anti-dépresseur potentiel.

Ces activités sont mises en évidence dans les tests suivants :

**Test A** : potentialisation chez la souris des tremblements généralisés provoqués par une injection intrapéritonéale (200 mg/kg) de dl-5-hydroxytryptophane, selon le protocole décrit par GOURET C. et RAYNAUD G., dans J. Pharmacol. (Paris)

(1974), 5, 231.

Test B : antagonisme vis-à-vis du ptosis observé une heure après une injection intraveineuse (2 mg/kg) de réserpine chez la souris selon le protocole décrit par GOURET C. et THOMAS J. dans J. Pharmacol. (Paris), (1973), 4, 401.

Les résultats obtenus dans ces deux tests avec le composé selon l'invention ainsi qu'avec une substance de référence, la TOLOXATONE, sont rassemblés dans le tableau ci-après.

Tableau

Composé testé	Test A DE50 (mg/kg/p.o.)	Test B DE50 (mg/kg/p.o.)
(I)	0,15	0,2
TOLOXATONE	60	50

On constatera d'après les résultats répertoriés dans ce tableau, que le composé selon l'invention est de loin plus actif que la TOLOXANE, composé de référence notoirement connu.

On notera en outre que le composé de formule (I) selon l'invention est très peu toxique puisque sa dose létale 50 (souris) est supérieure à 1000 mg/kg/p.o.

Le composé objet du présent certificat d'addition constitue donc un médicament particulièrement indiqué pour le traitement des états dépressifs endogènes et exogènes.

La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant le composé de formule (I) en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions peuvent être administrées :

- soit par voie orale sous forme de comprimés, de dragées ou de gélules, à une posologie de 50 à 500 mg/jour en moyenne de principe actif,

- soit sous forme de solution injectable, à une posologie de 5 à 50 mg/jour de principe actif ; le solvant utilisé est constitué par des mélanges binaires ou ternaires contenant par exemple de l'eau, du polypropylène glycol, du polyéthylène glycol



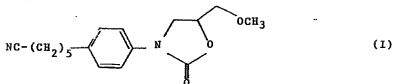
2506769

8

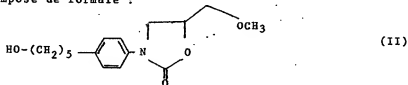
300 ou 400, ou tout autre solvant physiologique, les proportions relatives des différents constituants étant ajustées en fonction de la dose administrée.

REVENDICATIONS

1. Nouvelle N-aryl oxazolidinone-2, caractérisée en ce qu'elle répond à la formule :



2. Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à traiter le composé de formule :

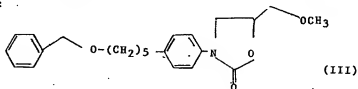


par le chlorure de mésyle en milieu basique, puis à faire réagir sur le produit ainsi obtenu un cyanure alcalin.

3. Médicament, notamment pour le traitement des états dépressifs endogènes et exogènes, caractérisé en ce qu'il est constitué par le composé objet de la revendication 1.

4. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend le médicament selon la revendication 3 en association avec un support pharmaceutique acceptable.

5. A titre d'intermédiaires de synthèse nouveaux, nécessaires à la préparation du composé selon la revendication 1, le composé de formule (II) définie à la revendication 2 et le composé de formule :



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**